

国内開発リガンドと陽電子放出断層撮影法(PET)を用いたタウイメージングによる精神神経疾患の病態解明と新規治療戦略

令和7年8月1日
第83回放射線科学研究会

京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座(精神医学) 講師

量子科学技術研究開発機構(量研、QST) 量子医科学研究所
脳機能イメージング研究センター 協力研究員



久保田 学

内容

- ・ 中高年・老年期の精神神経疾患
- ・ PETによる脳内分子の可視化
- ・ タウリガンド(トレーサー)の開発
- ・ タウイメージングの応用
- ・ 他のイメージング

略歴

- ・ 2003年3月 京都大学医学部卒
- ・ 研修医、関連病院勤務を経て
- ・ 2009年4月～2013年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程 精神医学分野
- ・ 2013年4月～2015年3月 ユトレヒト大学メディカルセンター 客員研究員/博士研究員
- ・ 2015年4月～2018年3月 量子科学技術研究開発機構(旧放射線医学総合研究所)博士研究員
- ・ 2018年4月～2020年7月 同 常勤研究員
- ・ 2020年8月～現在 同 協力研究員
- ・ 2020年8月～2023年11月 京都大学医学部附属病院 特定助教/助教
- ・ 2023年12月～現在 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座(精神医学)講師



専門分野: 精神医学、脳神経核医学、脳画像研究

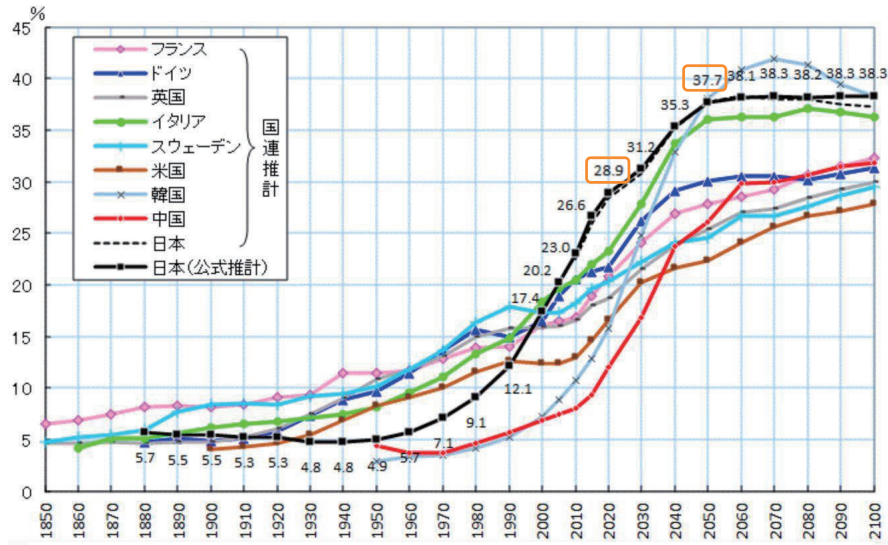
日本脳神経核医学研究会(日本核医学会分科会)運営委員長

PET核医学認定医、精神保健指定医、精神科専門医ほか

内容

- ・ 中高年・老年期の精神神経疾患
- ・ PETによる脳内分子の可視化
- ・ タウリガンド(トレーサー)の開発
- ・ タウイメージングの応用
- ・ 他のイメージング

主要国における人口高齢化率の長期推移・将来推計



(注) 65歳以上人口比率。数値表記は日本の値(将来値は公式推計)。1940年以前は国により年次に前後あり。ドイツは全ドイツ。日本は1950年以降国勢調査ベース(2015年迄は実績値)。日本(公式推計)は国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口(平成29年推計)」における2060年までは出生中位(死亡中位)推計値、それ以後は参考推計値(2065年以降出生率、生残率等一定)である。

(資料) 国勢調査、国立社会保障・人口問題研究所「人口資料集」等、国連「2019年改訂国連推計」

中高年・老年期の精神神経疾患

- 気分症(うつ病、双極症)
- 不安症
- 不眠症
- 統合失調症、妄想症など(幻覚・妄想)
- 認知症(アルツハイマー型認知症など)
- パーキンソン病
- 脳血管障害

うつ病の主な症状

基本となる症

- 憂うつな気分が2週間以上続く
- 何をやっても楽しくない



よくみられる症

- 熟眠できない
- 食欲がない
- 集中力が続かない
- 強い焦燥感
- 自殺への思い
- 動きが遅くなる
- 疲れやすい
- 自分を責める



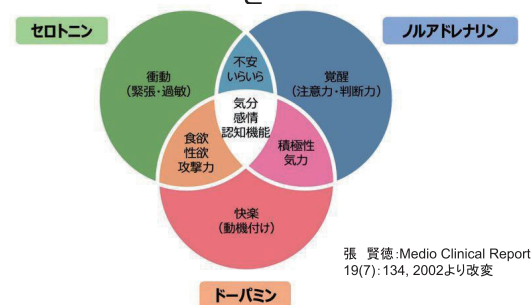
身体症

- 頭痛
- 肩こり
- 倦怠感
- 発汗
- 胃の痛み
- 息苦しさ
- 下痢・便秘

西島 英利監修『自殺予防マニュアル』:26, 2004より改変

うつ病の治療

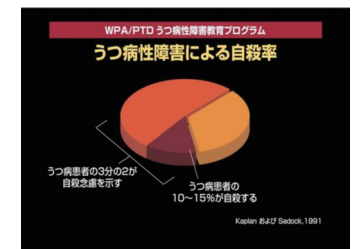
薬物療法



心理療法

認知行動療法、精神力動的アプローチなど

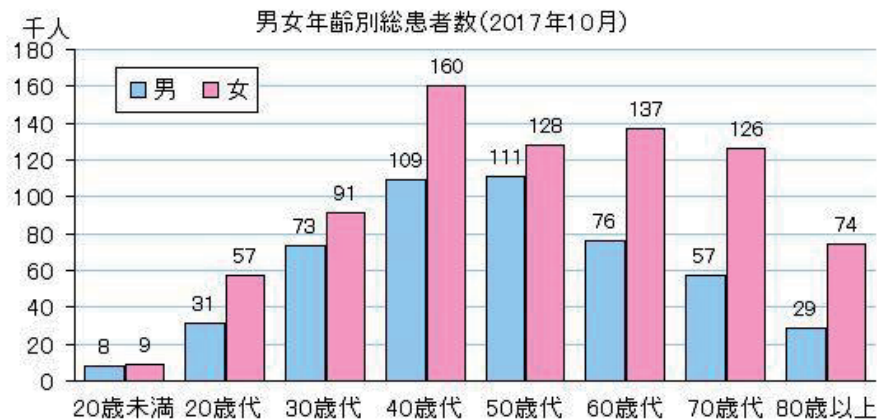
約1/3は治療抵抗性



身体療法

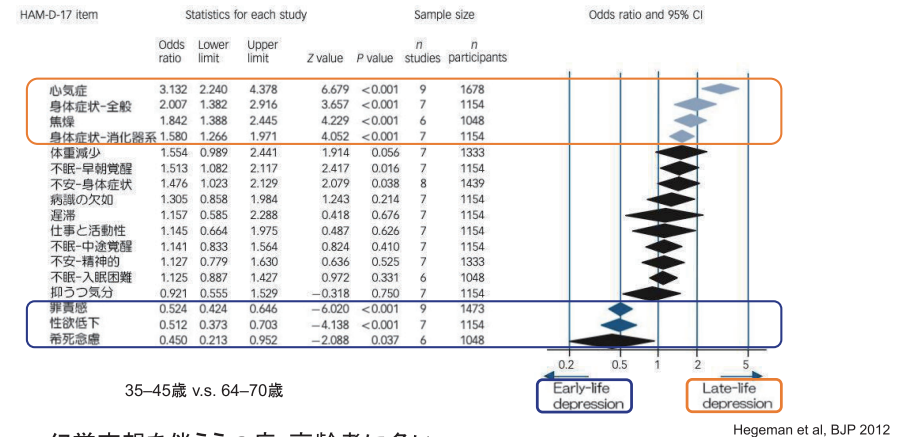
ニューロモジュレーション

うつ病の年齢別患者数



厚生労働省, 患者調査

うつ病の特徴と年齢



- ・幻覚妄想を伴うつ病: 高齢者に多い
自殺率が高い

- ・幻覚妄想を伴う老年期うつ病の治療: 抗うつ薬と
抗精神病薬の併用、電気けいれん療法(ECT)

Jaaskelainen et al, 2017;
Gournellis et al., 2014, 2018

認知症でみられるもの忘れ

加齢によるもの忘れ

- ・ エピソード記憶、展望記憶、出典記憶、時間的順序の記憶
- ・ 体験したことの一部にとどまる
- ・ 進行しない、あるいはしても緩徐
- ・ 通常自覚がある
- ・ 日常生活に大きな影響を及ぼさない

認知症でみられるもの忘れ

- ・ 体験した出来事の全般にわたる
 - ・ 進行性
 - ・ 日常生活に支障をきたす
- 内服薬や金銭の管理ができない
貴重品をしまった場所を忘れて毎日探し回る
食事したことを忘れてまた食べようとする
同じ食材を何度も買う
人との約束を忘れてトラブルになる

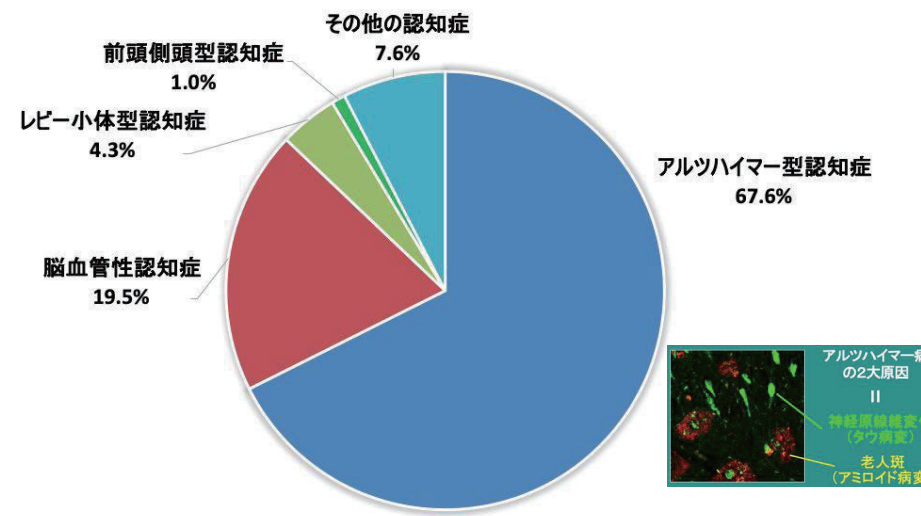
うつ病と認知症

	老年期うつ病	認知症
記憶力の低下	自ら低下を訴える	否認することが多い
認知機能障害	注意障害、実行機能障害	記憶障害が前景にたつ
作業・仕事	自信の喪失、集中力低下	無関心、取り組まない
日常生活	口数少ないが保たれる	文法間違い、語彙力低下
情動	抑うつ気分、不安、焦燥	アパシー、易怒性
自我感情	自責、罪業感、過小評価	変化なし、または多幸的
対人関係	自閉的	自然と狭くなる
性欲	低下	無関心、時に逸脱

認知症患者数の将来推計

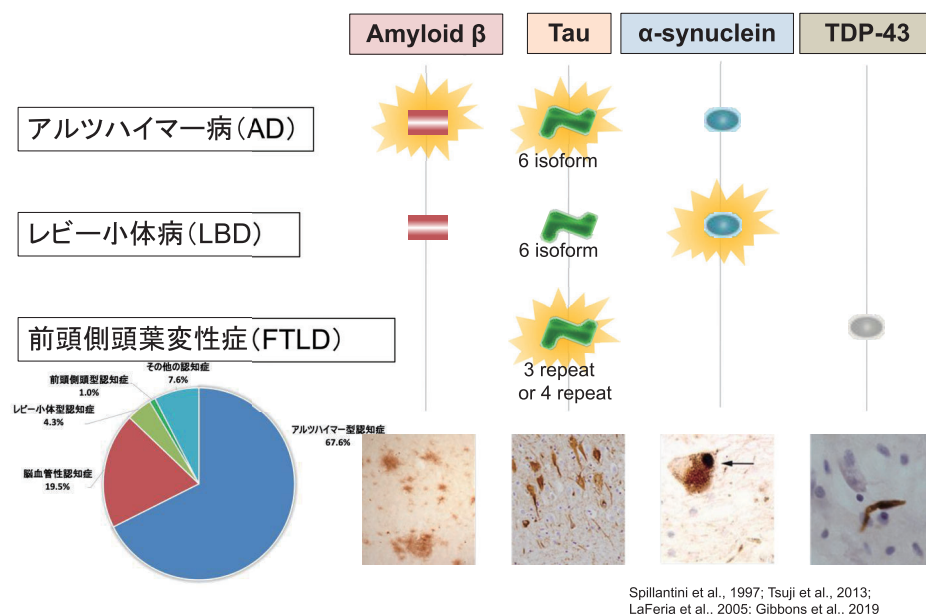


認知症疾患の内訳

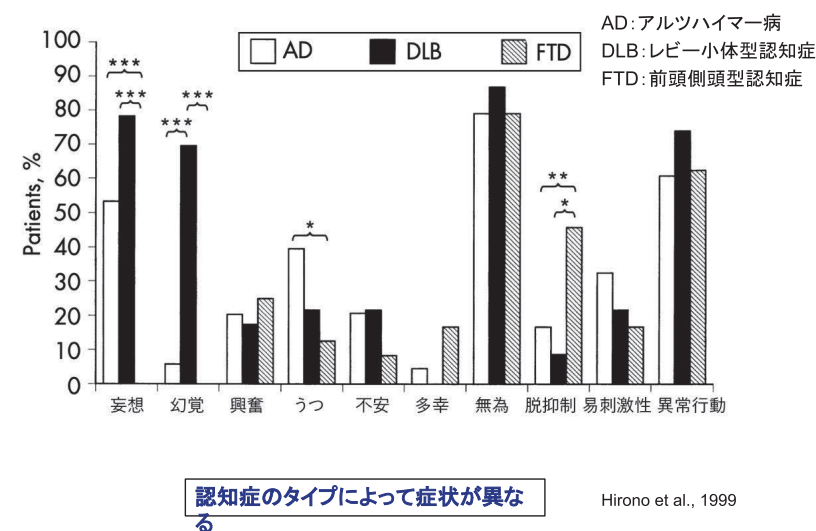


厚生労働省老健局「認知症施策の総合的な推進について(参考資料)」

認知症の病態における異常蛋白集積の特徴

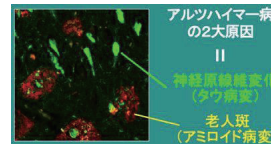


認知症にみられる行動・心理症状

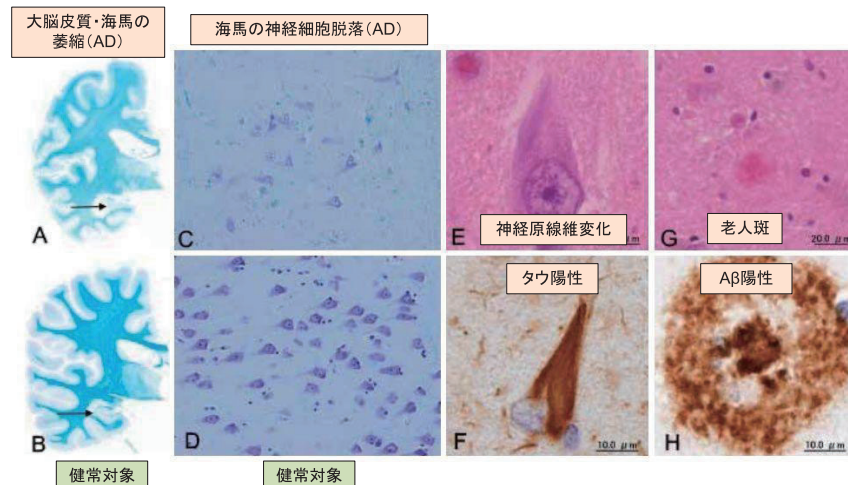


アルツハイマー型認知症(AD)

- 病初期から近時**記憶障害**が目立つことが多い
- 進行に伴って見当識障害、遂行機能障害、視空間認知障害
- 海馬、海馬傍回など側頭葉内側部に強い全般的**脳萎縮**
- **老人斑、神経原線維変化(NFT)**
- アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、NMDA受容体拮抗薬
- 疾患修飾薬: 抗アミロイドβ抗体



アルツハイマー病(AD)の神経病理



吉田真理 2018 精神神経学雑誌

症例

60代後半 女性

既往歴に特記事項なし

血縁者に認知症なし

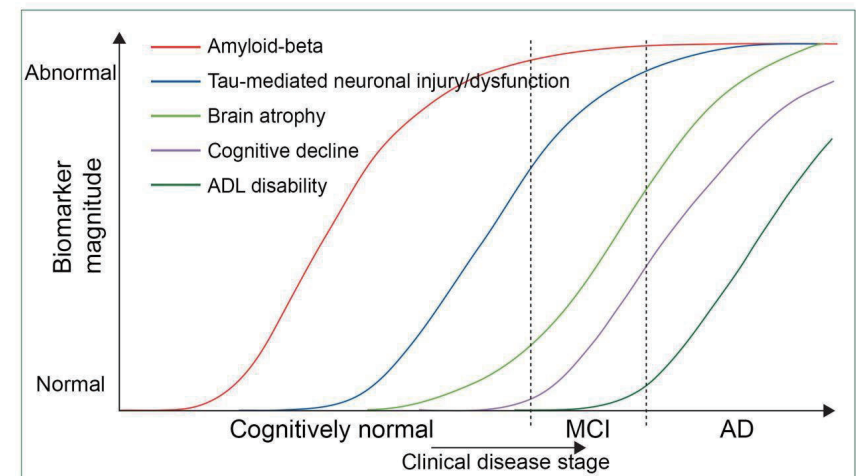
姿勢、歩行等運動障害なし。主訴は**物忘れ**。旅行に行ったことを全く**思い出せない**ことを家族が心配して来院。

病歴聴取により、家事に不都合が生じていることも明らかになった。

買い物には自分で行くが、 unnecessaryなものを買ってくるが多く、冷蔵庫で食材を腐らせてしまう。

また料理の味付けも正しくできないようになってきた。

アルツハイマー病(AD)のアミロイドカスケード仮説



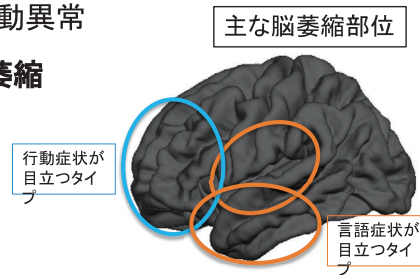
アミロイド → タウ → 神経変性

Jack Jr et al., 2010 Lancet Neurol.

より良い根本的な治療薬(疾患修飾薬)の開発が求められている

前頭側頭型認知症(FTD)

- 認知障害や神経症状よりも**行動・心理症状**が目立つ
- 初期から脱抑制、情動行動・食行動異常
- 前頭葉や側頭葉に局限した強い萎縮**



- アルツハイマー型認知症 (AD)
- レビー小体型認知症 (DLB)
- 前頭側頭型認知症 (FTD)

- 行動障害: 社会的損失、介護負担
- 臨床形態、背景病理が多様
- 治療法が最も未確立

症例

60代前半 男性

会社を退職した後、**行動面に変化**が現れた。

店先のジュースなどをお金も払わず、飲んでしまう。他人の家などに勝手に上がりこんでしまうなどの行動異常がみられた。

本人は自分の行ったことに全く**無関心**で、「知らない」を繰り返す。運動障害はなく、認知機能検査ではMMSE 26/30点。

記憶障害はごく軽度。

精神疾患、変性性認知症の問題点

- 多くの疾患において、病態は一様ではない
- 臨床的特徴と背景病態が一致しない
- 適切な治療のための確立されたバイオマーカーが少ない

PET (positron emission tomography: **陽電子放出断層撮影法**) の活用



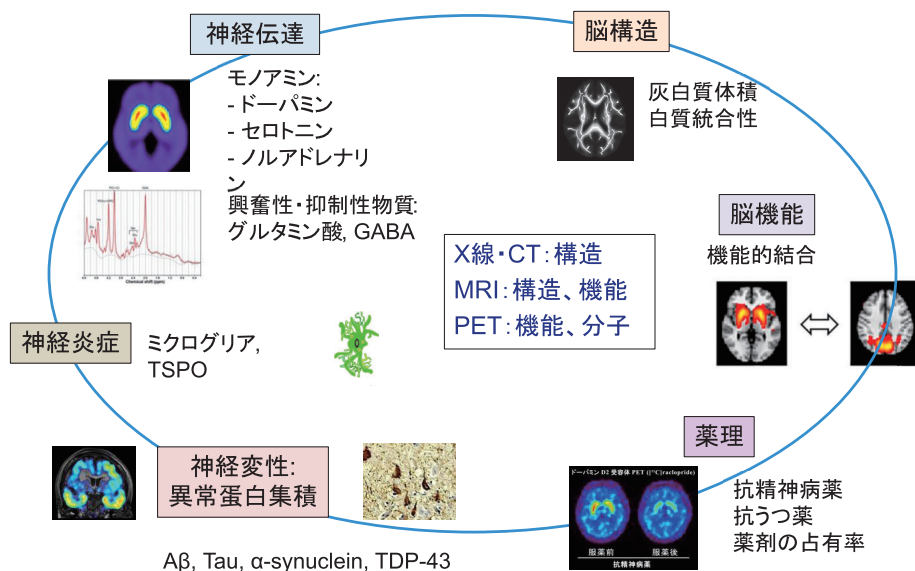
微量の放射性薬剤を体内に投与し、その薬剤の体内における集積を画像化することで、臓器(脳)の機能や病気の状態を調べる検査

内容

- 中高年・老年期の精神神経疾患
- PETによる脳内分子の可視化**
- タウリガンド(トレーサー)の開発
- タウイメージングの応用
- 他のイメージング

精神神経疾患の病態と脳画像研究

(陽電子放出断層撮影法 PET、核磁気共鳴画像法 MRI)



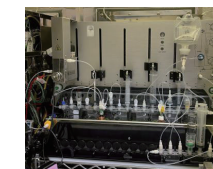
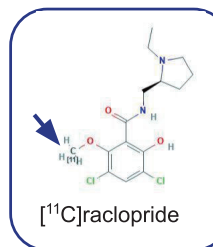
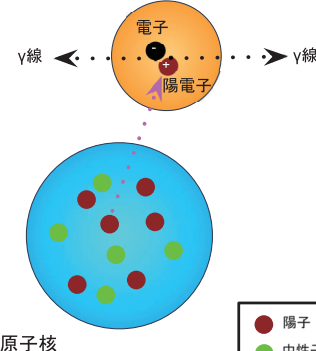
PETの原理と測定

PET(陽電子放出断層撮影法)

生体内における特定の分子の機能を、生体外から画像として捉える核医学検査(分子イメージング)

ポジトロンを放出する主な核種と半減期

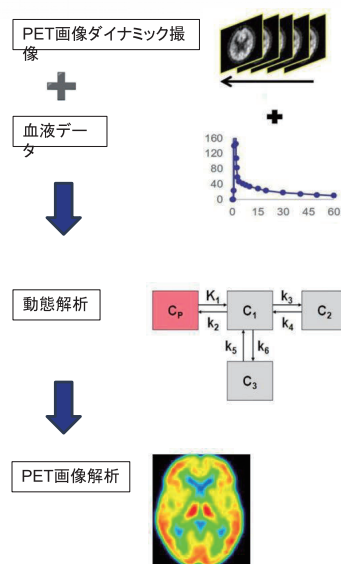
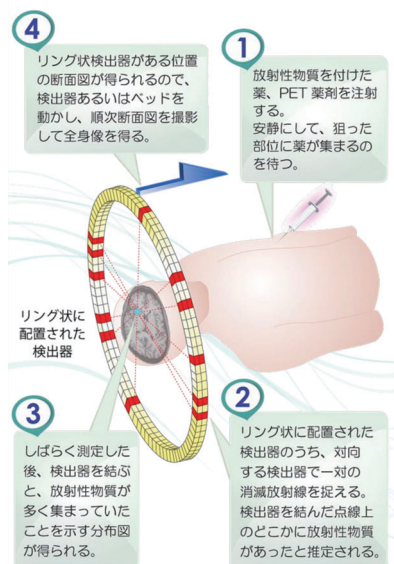
^{18}F	110分
^{11}C	20分
^{13}N	10分
^{15}O	2分



薬剤合成装置

<https://www.qst.go.jp/site/qst/radiopharmaceuticals-production.html>

PETの原理と測定

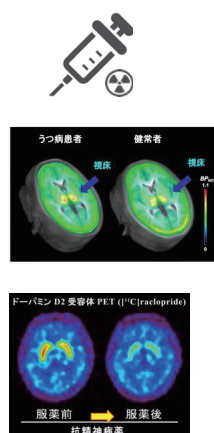


PETの定量解析

長時間撮像		短時間撮像	
動脈血採血 コンパートメント モデル/グラフ解析法	参照領域法	標準化取り込み値比	視覚的判定
 ^{11}C -HMS011 (AMPA受容体) Takahata et al., 2017	 ^{11}C -raclopride (ドーパミンD ₂ 受容体)	 (S,S)- ^{18}F -FMeMER-D ₂ (ノルアドレナリントランスポーター) Moriguchi et al., 2017	 ^{18}F -flutemetamol (アミロイド) ビザミル®
 ^{18}F -T-401 (MAGL) Takahata et al., 2022	 ^{18}F -FE-PE21 (ドーパミントランスポーター) Sasaki et al., 2012	 ^{18}F -florbetapir (アミロイド) アミヴィット®	

治療薬開発とPET薬剤(トレーサー)の役割

- 疾患治療薬開発の成功率は極めて低い
- PETトレーサー：
 - 疾患に関連する分子の生体内の量や分布を可視化
→ 病気のメカニズムを解明
 - 薬がターゲット分子にどの程度結合しているか評価
→ 薬の有効性や副作用を評価

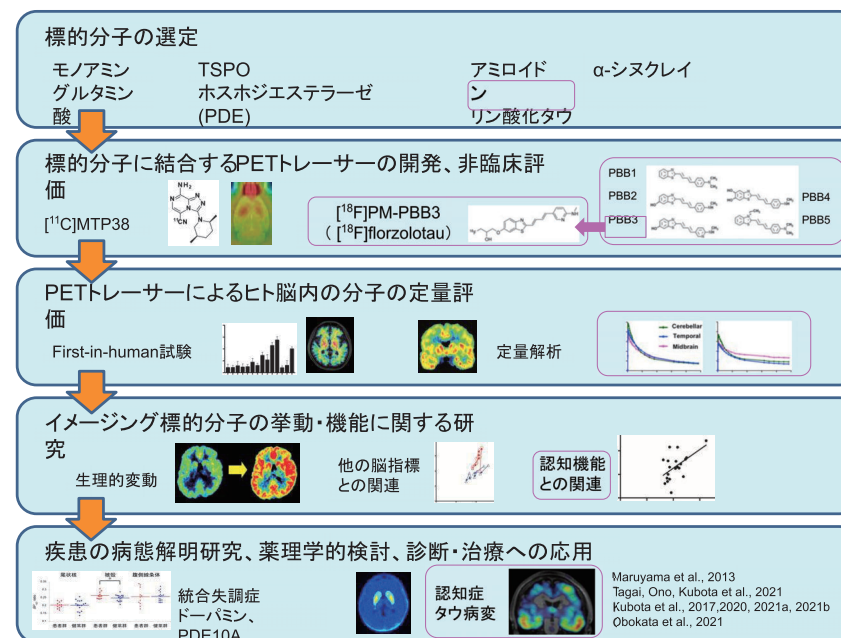


- PETトレーサーの開発の成功率も低い
- 親和性、選択性、薬物動態などのハードル (Nerella et al., 2022)

内容

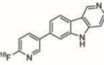
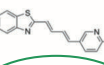
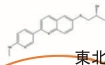
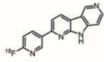
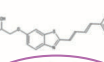
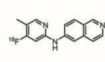
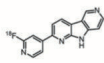
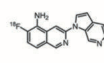
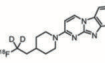
- ・ 中高年・老年期の精神神経疾患
- ・ PETによる脳内分子の可視化
- ・ タウリガンド(トレーサー)の開発
- ・ タウイメージングの応用
- ・ 他のイメージング

分子イメージングによる標的分子の脳内可視化



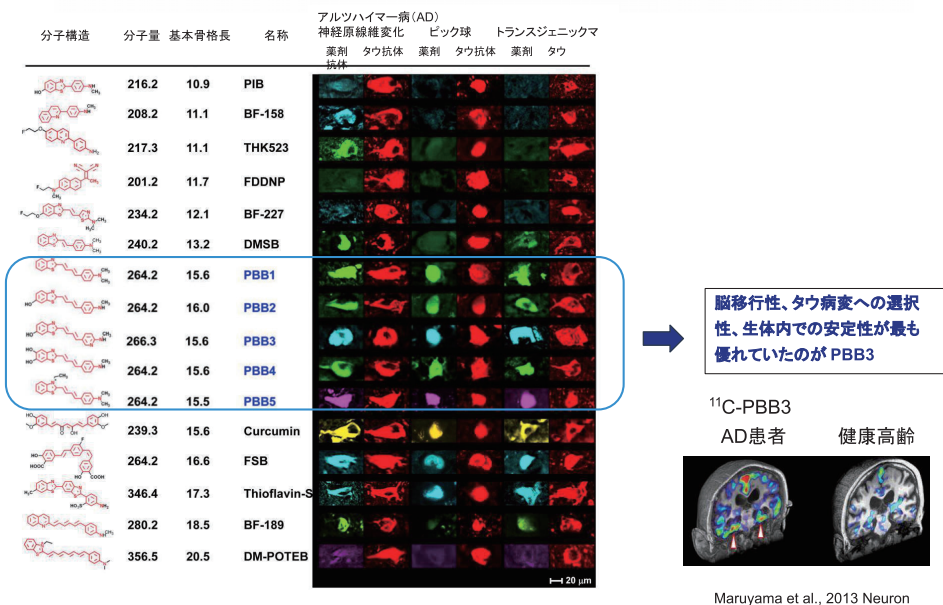
タウPETトレーサーの開発

- ・アルツハイマー病(AD)以外のタウ病変を精度良く検出できるリガンドは限られている

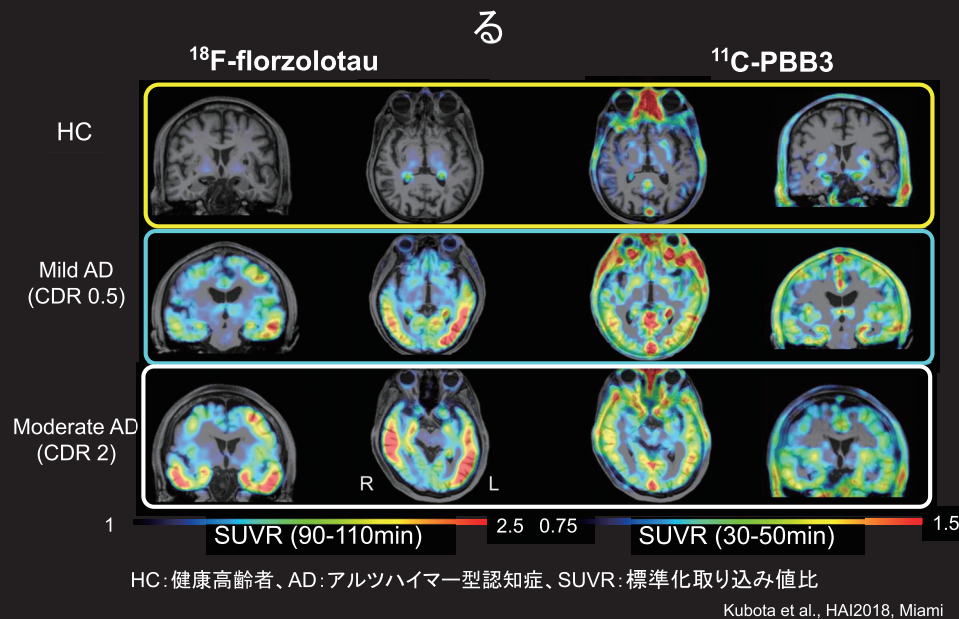
第1世代タウリグンド ADタウ病変の検出力 非ADタウ病変の検出力 Off-target結合	 ¹⁸F-flortaucipir 中程度 (1.3-1.6) 4Rタウ (弱い結合) メラノサイト、MAO-A、脈絡叢	 ¹¹C-PBB3 中程度 (1.2-1.4) 3R、4Rタウ 脈絡叢、脳静脈洞	 ¹⁸F-THK5351 中程度 (1.4-1.8) 4Rタウ MAO-B
第2世代タウリグンド ADタウ病変の検出力 非ADタウ病変の検出力 Off-target結合	 ¹⁸F-RO948 強い (2.0-2.5) なし メラノサイト	 ¹⁸F-florbetapir 強い (2.0-2.5) 3R、4Rタウ 脈絡叢	 ¹⁸F-JNJ-067 中程度 (1.5-1.7) なし MAO-B
第2世代タウリグンド ADタウ病変の検出力 非ADタウ病変の検出力 Off-target結合	 ¹⁸F-PI-2620 強い (2.0-2.5) 4Rタウ 脳膜、頭皮、脳静脈洞など	 ¹⁸F-MK-6240 強い (2.0-3.0) なし 脳膜、頭蓋骨	 ¹⁸F-GTP1 強い (2.0-3.0) なし 脈絡叢、基底核

国内開発
リガンド

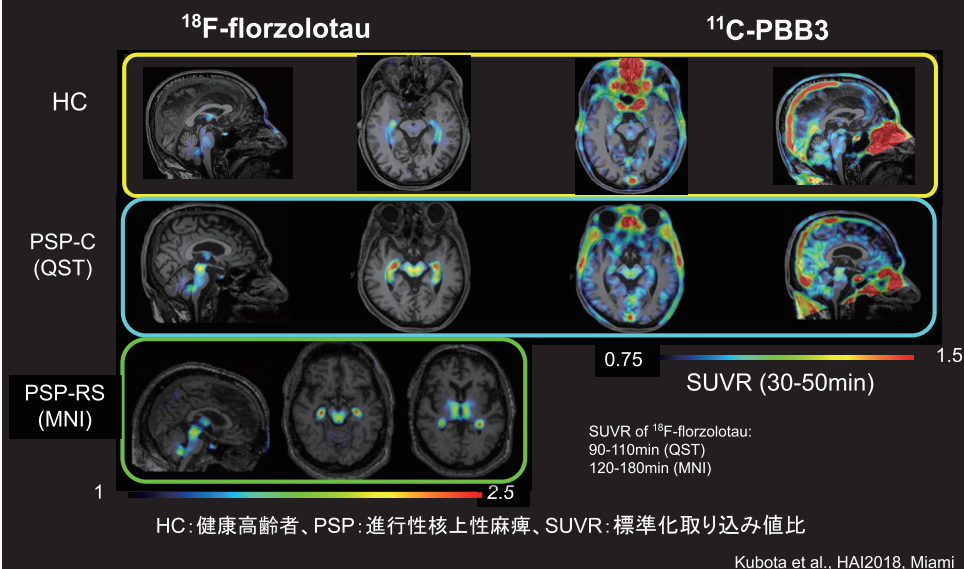
タウPETトレーサーの開発



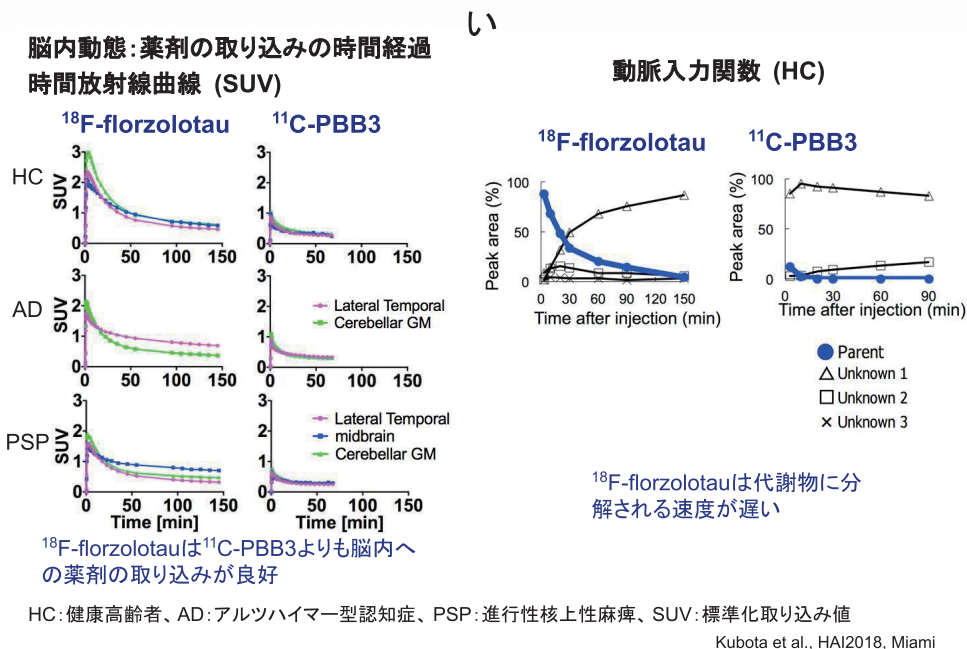
¹⁸F-florzolotau(¹⁸F-PM-PBB3)は第1世代タウトレーサー
¹¹C-PBB3の2倍のコントラストでADのタウ病変を検出でき



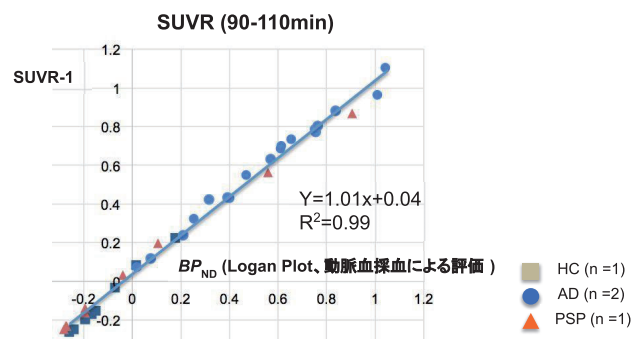
¹⁸F-florzolotauは¹¹C-PBB3の2倍のコントラストで
PSPのタウ病変を検出できる



¹⁸F-florzolotauは¹¹C-PBB3より脳内取り込みが良好で代謝が遅



^{18}F -florzolotauの結合性の簡便な評価法の開発



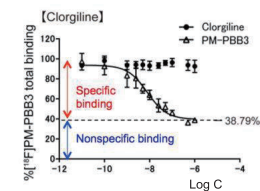
SUVR(標準化取り込み値比)により ^{18}F -florzolotauの結合性を定量評価できる

Kubota et al., HAI2018, Miami

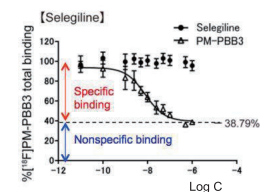
PETトレーサーの課題の克服(他の物質への結合、光分解性)

Off-target結合の評価(MAO-A、MAO-B)

MAO-A



MAO-B

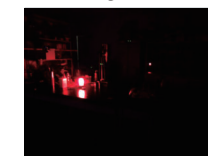


^{18}F -florzolotauはMAO-A、
MAO-Bに結合しない

Photosensitivity

Dim room, Red light...

^{11}C -PBB3



Yellow or Green
LED light

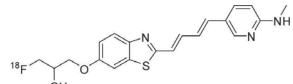
^{18}F -florzolotau



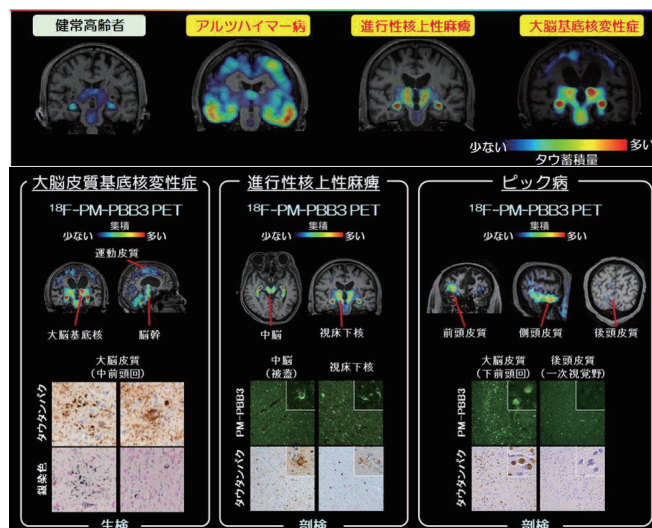
Kubota et al., HAI2018, Miami

量研開発のタウPETトレーサー ^{18}F -florzolotau によるさまざまな脳内タウ病変の可視化

^{18}F -florzolotau



- ・さまざまな疾患のタウ病変を高精度で検出
- ・病態メカニズム解明、治療薬開発への道



Tagai*, Ono*, Kubota* et al., Neuron 2021
Kubota et al., HAI2018, Miami

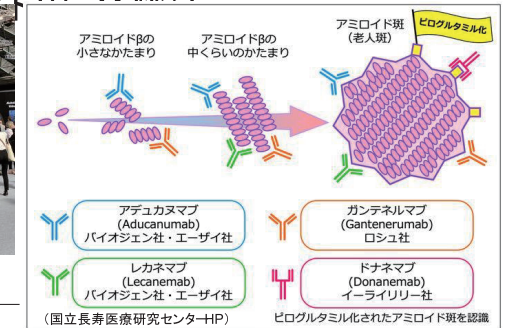
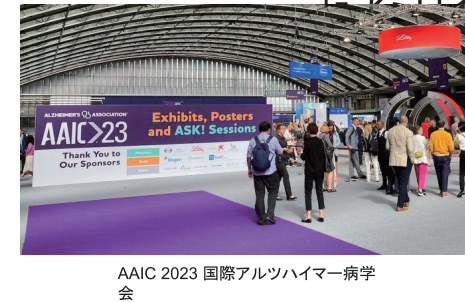
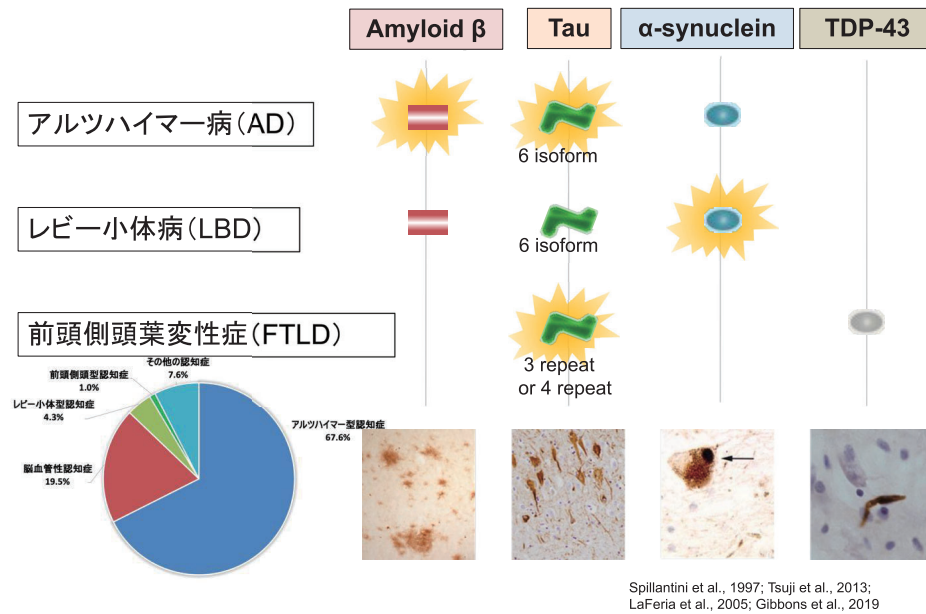
<https://www.qst.go.jp/site/press/45206.html>

内容

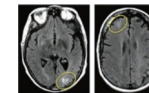
- ・ 中高年・老年期の精神神経疾患
- ・ PETによる脳内分子の可視化
- ・ タウリガンド(トレーサー)の開発
- ・ **タウイメージングの応用**
- ・ 他のイメージング

アミロイドを標的としたアルツハイマー型認知症の新規治療

認知症の病態における異常蛋白集積の特徴



患者向薬品ガイドより

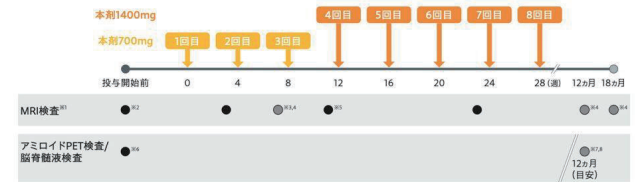


ケサンラ適正使用ガイドより

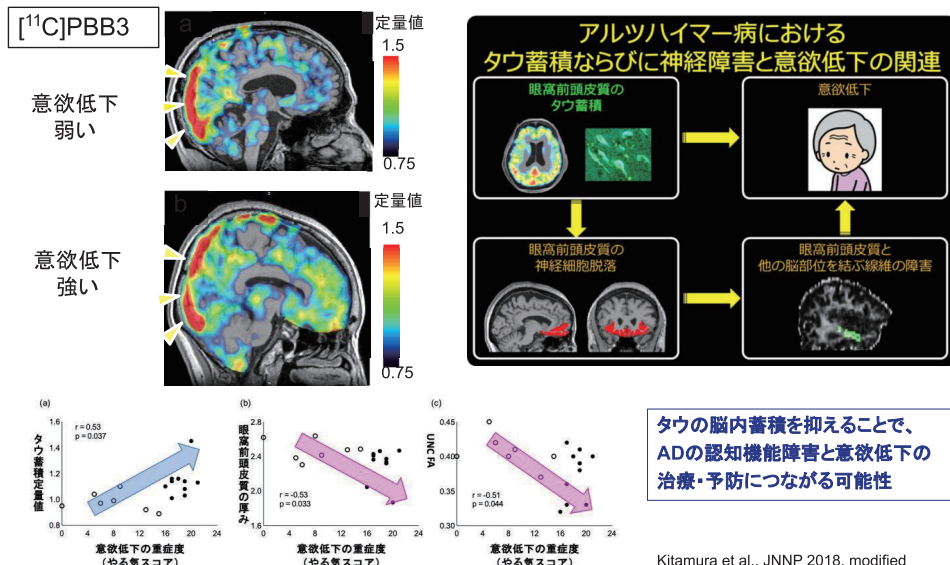
ドナネマ

◆ 治療スケジュール (例)

- 本剤投与中にアミロイドβプラークの除去が確認された場合は、その時点で本剤の投与を完了してください。
- アミロイドβプラークの除去が確認されない場合であっても、本剤の投与は原則として最長18ヵ月で完了してください。
- アミロイドβプラークの除去を評価する検査を実施する場合の時期は、本剤投与開始後12ヵ月を目安としてください。

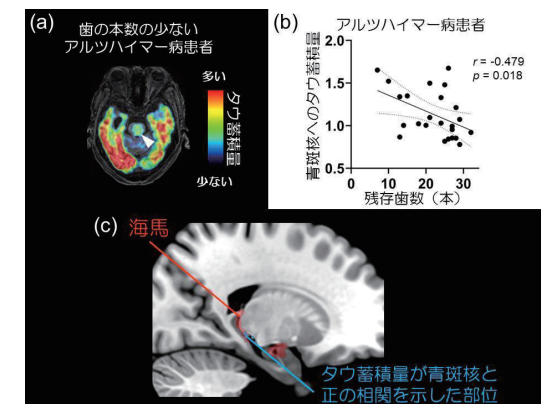
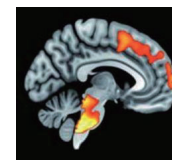


意欲低下が強いアルツハイマー型認知症 (AD) 患者では眼窩前頭皮質のタウ集積が顕著



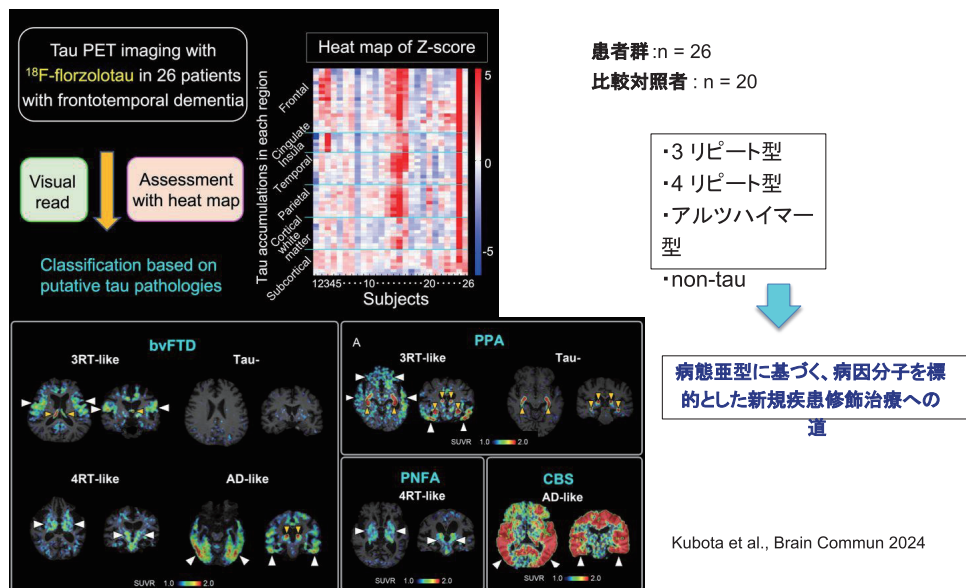
アルツハイマー型認知症患者において口腔内環境と局所タウ蓄積とが関連

¹⁸F-florbetapir



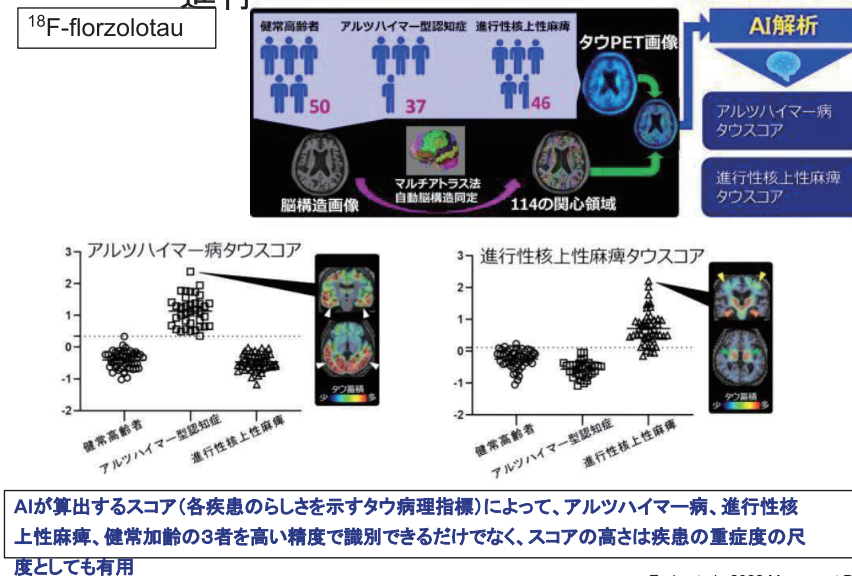
歯の喪失がアルツハイマー病の原因であるタウ蛋白に与える影響が明らか

タウPETを用いた前頭側頭型認知症(FTD)の 背景病理に基づく分類



タウ集積のパターンと人工知能によりアルツハイマー病と

進行性核上性麻痺(PSP)を識別



脳血管障害におけるタウ集積

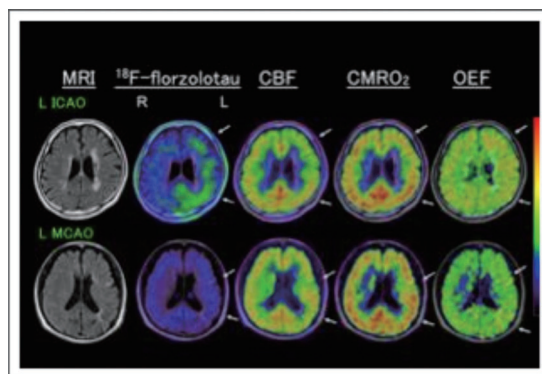
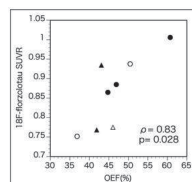
脳血管障害の患者8名
(動脈硬化性脳主幹動脈疾患)

^{18}F -florbetapir

・タウ集積

^{15}O -gas

- ・CBF(脳血流量)
- ・CMRO₂(脳酸素代謝量)
- ・OEF(酸素摂取量)



動脈病変と同側にCBFとCMRO₂の有意な減少、およびOEFとタウPET集積増加

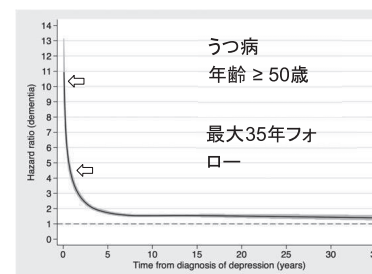
OEFの増加(血流の低下)とタウPET集積増加が有意に相関

老年期のうつ、幻覚妄想と認知症のリスク

スウェーデンのコホート研究

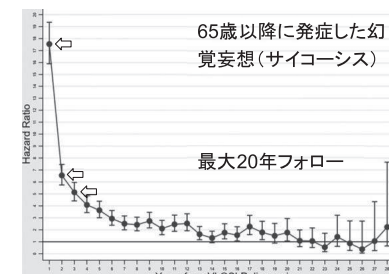
うつ病は認知症のリスクを高める

遅発性精神症は認知症のリスクを高める



	N	Dementia during f/u
患者	119386	5.5%
健常	3341010	2.6%

Holmquist et al., 2020



	N	Dementia during f/u
患者	15409	17.8%
健常	154090	7.1%

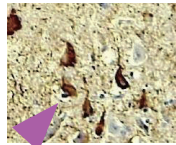
Stafford et al., 2021

認知症の前駆症状? 独立した病態による認知症のリスク?

神経病理学的検討(死後脳研究)

認知症と中高年期の気分症

うつ病・うつ症状ではアミロイド・タウ病理の割合が多い

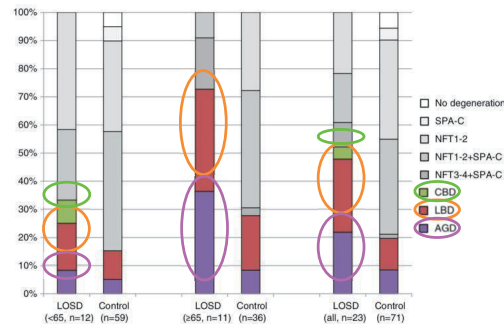


The Brain Bank for Aging Research in Japan

	抑うつ症状 (n = 20)	うつ病 (n = 24)
アミロイド(+)	8 (40%)	7 (29%)
アミロイド(-), タウ (+)	7 (35%)	6 (25%)

Moriguchi et al., 2020

遅発性統合失調症・妄想症における神経病理学的変化



- 患者, n=23 LBD, レビー小体病
- 対照, n=22 AGD, 嗜銀顆粒病
- CBD, 大脳基底核変性症

患者群:
LBD, AGD, CBD (タウ病変)が多い

Nagao et al., 2014

首都圏 NEWS WEB

“認知症発症関わるたんぱく質”うつ病患者の脳に高割合で蓄積

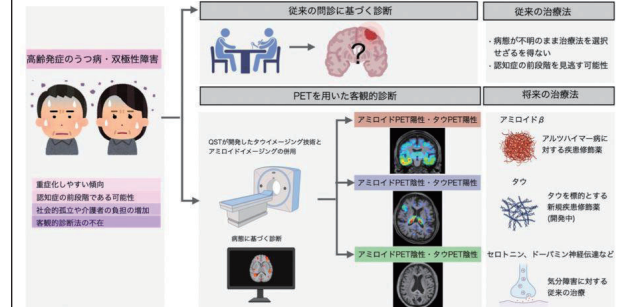


量子科学技術研究開発機構の高畑主幹主任研究員のグループは、40代以降に発症するうつ病や双極性障害などの病気と認知症との関連を調べようと、脳に蓄積して認知症の発症に関与するとされる「タウ」と呼ばれるたんぱく質に着目しました。

NHK WEB

<https://www3.nhk.or.jp/shutoken-news/2025/0609/1000118353.html>

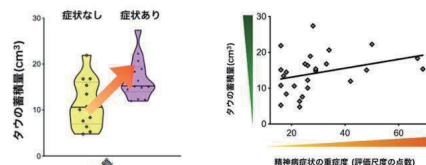
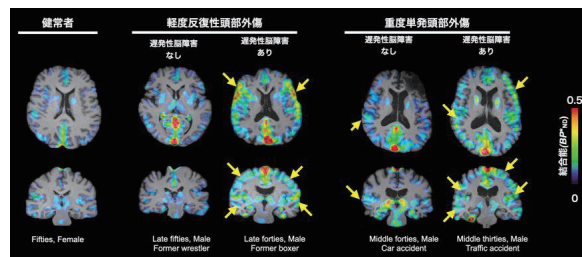
脳内の異常タンパク質を可視化し、客観的診断・治療へ



Kurose et al., *Alzheimer and Dementia* 2025
<https://www.qst.go.jp/site/press/20250609.html>

頭部外傷とタウ集積

¹¹C-PBB3



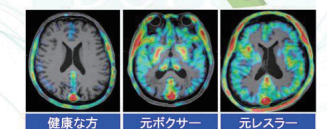
外傷性脳損傷患者27名、対照者15名
患者群でタウPET集積が有意に増加
幻覚妄想症状と重症度とタウPET集積の程度が相関

Takahata et al., *Brain* 2019

頭部に打撃が繰り返し加えられると脳内にタウが蓄積する

頭部打撃による後遺症 慢性外傷性脳症 (CTE)

アメリカンフットボールやボクシングなどのアスリートや、従軍兵士など、頭部に繰り返し打撃を受けると、数年後に慢性外傷性脳症 (CTE) と呼ばれる後遺症が出現することが、近年、アメリカで問題となっている。



タウイメージングの技術は、慢性外傷性脳症(パンチドランク)の早期診断やアスリートの安全向上などへの応用が期待される

量子科学技術研究開発機構 一般公開資料より

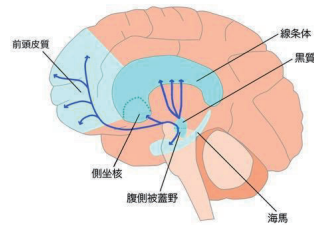
内容

- 中高年・老年期の精神神経疾患
- PETによる脳内分子の可視化
- タウリガンド(トレーサー)の開発
- タウイメージングの応用
- 他のイメージング

脳内ドーパミンの役割と幻覚妄想

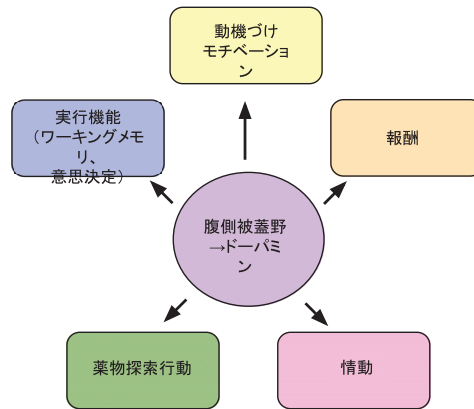
- 抗精神病薬のドーパミンD₂受容体拮抗作用
- 覚醒剤による幻覚妄想惹起

ドーパミン経路



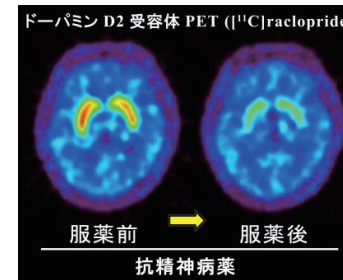
左: 提供元 OIST

ドーパミン(DA)機能の概要



白尾 智明監訳・リッピンコットシリーズ イラストレイテッド神経科学 丸善出版: 2013より

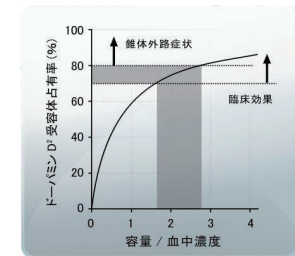
受容体占有率の基本概念



$$\text{占有率(\%)} = \frac{\text{服薬前BP}_{ND} - \text{服薬後BP}_{ND}}{\text{服薬前BP}_{ND}} \times 100$$

BP_{ND}: 結合能

結合が4から1に減少すれば75%の占有率

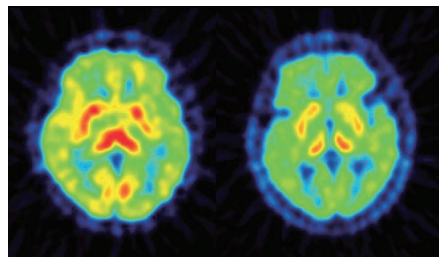


量子科学技術研究開発機構 一般公開資料より

70-80%の占有率が最適

抗うつ薬のセロトニントランスポーター占有率

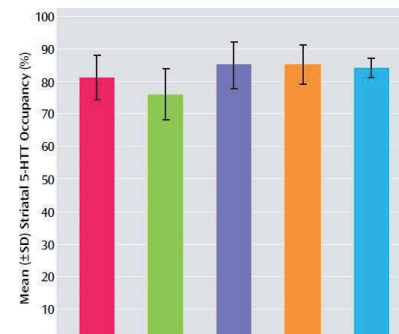
[¹¹C]DASB



未服薬

服薬後

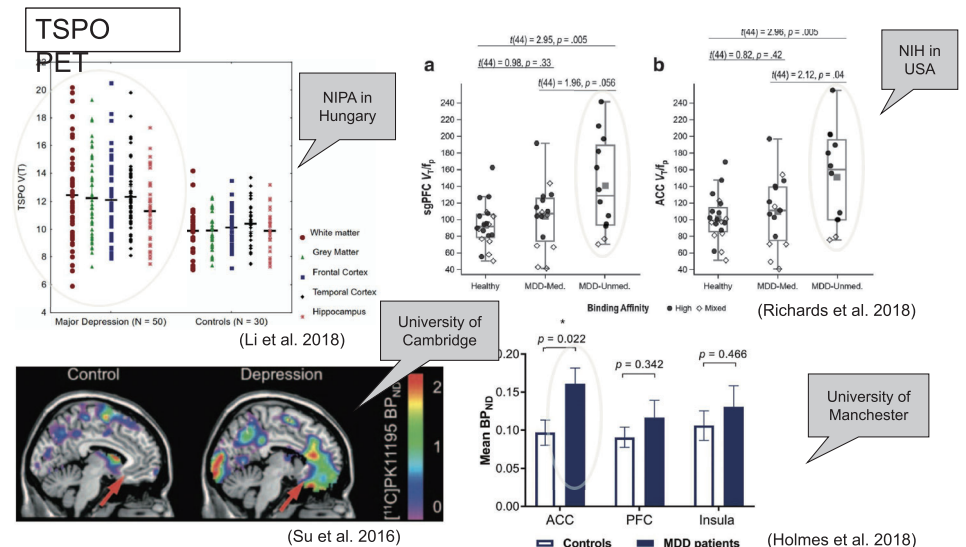
抗うつ薬で治療中のうつ病患者におけるセロトニントランスポーター占有率



Meyer et al. Am. J. Psychiatry, 161, 826-835, 2004

臨床用量の抗うつ薬では概ね80%の占有率

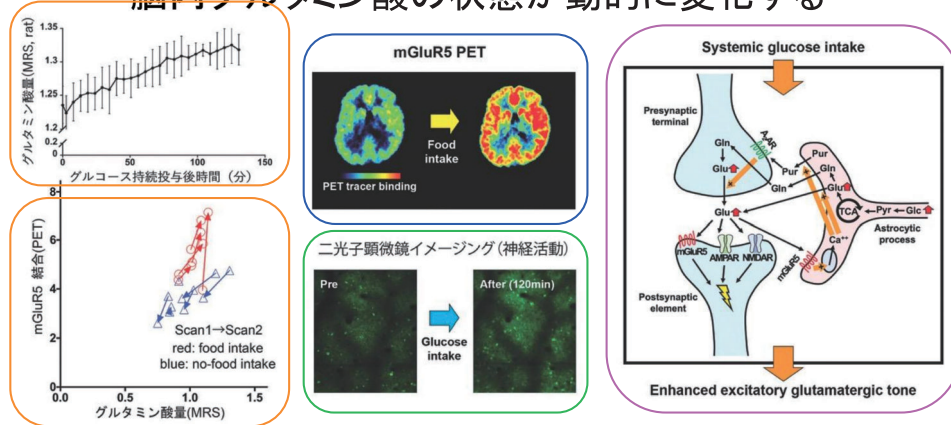
他の標的分子: うつ病と神経炎症PET (活性化ミクログリア)



うつ病患者において脳内の炎症性マーカー(TSPO)が健常者に比べて高い

PETによる脳機能評価の例：食事・グルコース摂取により

脳内グルタミン酸の状態が動的に変化する



グルタミン酸PETを活用することで、
脳内グルタミン酸神経伝達の鋭敏な変化を捉えることができる

mGluR5: 代謝型グルタミン酸受容体亜型5型

Kubota et al., JCBFM 2021

結語

- PETイメージング技術を活用することで、うつ病や認知症などの精神神経疾患のさまざまな病態の分子レベルの解明につながり、新規治療法開発に道を拓くものと考えられる。

謝辞

量子科学技術研究開発機構

須原哲也先生
樋口真人先生
高畑圭輔先生
互健二先生
黒瀬心先生
遠藤浩信先生
鈴木寿臣先生



新潟大学 脳研究所 統合脳機能研究センター
島田齊先生
佐原成彦先生

京都大学大学院医学研究科
精神医学講座
村井俊哉先生



放射線医学講座画像診断学・核医学
伏見育崇先生

東京科学大学精神行動医科学分野
高橋英彦先生

滋賀県立総合病院・臨床研究センター
奥山智緒先生
加川信也先生



(順不同)